急性胰腺炎早期干预的时效性

孙翰 柏小寅 吴东

中国医学科学院 北京协和医院 消化内科，北京，100730

通信作者：吴东 E-mail:dongwu@pumc.edu.cn

【摘要】急性胰腺炎是累及胰腺及其周围组织的炎性病变，其中重症急性胰腺炎（severe acute pancreatitis，SAP）引起器官衰竭，病死率较高。入院后最初 24 小时内的早期干预对改善 SAP 的预后至关重要。有证据提示，早期预测 SAP 疾病严重程度、充分补液及早期肠内营养有助于改善临床转归。不加选择地预防性应用抗生素及早期 ERCP 对 SAP 患者无效。但现有多数研究样本量较小，证据级别较低，有待更多高质量的研究阐明 SAP 患者早期的治疗选择。

【关键词】急性胰腺炎，重症急性胰腺炎，补液，早期干预，治疗

The significance of early intervention in acute pancreatitis

Sun Han, Bai Xiaoyin, Wu Dong

Department of gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences

Corresponding author: Wu Dong, dongwu@pumc.edu.cn

【Abstract】acute pancreatitis is an inflammatory entity involving the pancreas and peripancreatic tissues. Severe acute pancreatitis leads to persistent organ failure and high mortality. Treatment in the first 24 hours of admission is crucial for the prognosis. Current evidence indicates that adequate fluid resuscitation with lactated Ringer’s and early enteral nutrition may be effective, but prophylactic antibiotics and early ERCP should not be routinely used. Small sample size is a major limitation for current research. Large scale, multi-center randomized controlled trials are eagerly awaited.

【Keywords】 acute pancreatitis; severe acute pancreatitis; fluid therapy; early intervention; treatment.

急性胰腺炎（acute pancreatitis，AP）是由各类致病因素提前激活胰酶，从而损伤胰腺及其周围组织的炎性过程。重症 AP 患者合并全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS），导致胰腺之外的其他器官衰竭，严重者可导致死亡。在美国，AP 在因消化病而收入院的患者中排名第三位，每年有超过 275000 患者因 AP 收入院，其中超过 2000 人死亡，造成的直接经济损失高达 26 亿美元[1]。80%以上的 AP 患者为轻症，病死率为 0；重症 AP 患者的病死率可高达 20%～30%[2]。

根据修正后的亚特兰大分类标准（Revised Atlanta Classification，RAC），符合下列三项标准中的两项即可诊断 AP：（1）典型的急性腹痛（上腹部疼痛，常向背部放射）。（2）血清淀粉酶和脂肪酶达到正常上线 3 倍或以上。（3）影像学检查有 AP 的特征性提示。轻症胰腺炎（mild acute pancreatitis，MAP）被定义不伴有器官衰竭或局部并发症。这类患者仅需要对症处理即可恢复。中度急性胰腺炎（moderately severe acute pancreatitis,MSAP）为出现局部并发症和/或器官衰竭，但器官衰竭在 48 小时内缓解，病死率接近于 0；重症胰腺炎（severe acute pancreatitis，SAP）的器官衰竭持续时间超过 48 小时，病情凶险，病死率较高[3, 4]。

研究表明，SAP 患者的早期诊断及治疗对患者的预后及其重要，尤其是入院后的最初 24 小时内，这是治疗的黄金时间（golden hours）[5]。因有效循环容量不足而发生的胰腺缺血，被认为是继炎症反应之后对胰腺的“二次打击”。在治疗的时效性上，SAP 与急性冠脉综合征有一定的相似，即如果在病程初期及时恢复胰腺和全身灌注，控制炎症反应，则有助于缓解病情，避免多脏器功能不全。本综述将着眼于 SAP 早期治疗，着重强调预测 SAP 的严重程度、早期液体复苏及早期肠内营养。预防应用抗生素以及经内镜逆行性胰胆管造影术（endoscopic retrograde cholangiopancreatography，ERCP）不应常规应用于 SAP 患者。

1. 严重度预测

AP 患者入院评估对治疗选择至关重要，准确预测 AP 的病情走向有利于及时调整治疗方案，并合理分配医疗资源。现已有多种评分系统可以用于预测 AP 患者的严重度。

Ranson 及 APACHE II 是两个经典的 AP 评分工具，而 BISAP 及 PASS 则为新

近提出的AP评分工具。相比临床沿用已久的Ranson评分及APACHE II评分，BISAP评分和PASS评分使用相对更简便，且证据级别较高[6]。

2. 液体复苏

SAP患者常有严重的全身炎症反应，常导致血管扩张、有效循环容量减少及器官灌注不足。容量不足可造成胰腺缺血、坏死，被认为是SAP病情加重的推手，被称为炎症基础之上的“二次打击”（second hit）。基于这样的认识，液体复苏被广泛认为是SAP早期治疗的基石[7]。

早期目标导向治疗（goal-directed therapy，GDT）指通过一系列临床或实验室指标，如心率、血压、平均动脉压、尿量、红细胞压积（hematocrit，HCT）、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、肌酐（creatinine，Cr）、中心静脉压、每搏量变异度及胸腔内血容量等，来监测补液的速度和总量。然而，两项在SAP患者中验证GDT的RCT研究中得出了不同的结论[8, 9]。Wu等[8]的研究显示，GDT相比普通液体复苏方法，在病死率、器官衰竭及胰腺坏死发生率并无明显区别。而Wang等的研究[9]由于样本量不足，没有得出有统计学效力的结果。此外，这两项研究中，GDT组相比对照组在补液量方面无显著差异。因此，目前缺乏高等级证据支持GDT对SAP患者有益，SAP患者的液体复苏应当设置何种治疗目标尚不明确。

关于补液的速度，两项RCT研究均显示，过快的液体复苏（10～15ml/kg•h vs 5～10ml/kg•h；HCT＜35 vs HCT≥35）会导致患者病死率及脓毒症发生率增加[10, 11]。临床经验也发现，过度补液可损害患者心肺功能，增加腹腔压力，影响脏器灌注。因此，适当的补液速度至关重要，应当摒弃过于激进的补液方式。目前APA指南推荐的初始补液速度为5～10ml/kg• h，目标心率降至90～120/min、平均动脉压升至65～85mmHg、尿量达到0.5～1.0ml/kg•h，同时HCT保持35～44。而ACG指南则推荐初始以250～500ml/h补液，并每6小时评估1次，BUN下降后补液速度减半[7]。关于补液的最佳时机，一般认为是在最初入院的12h～24h，超过这一时间再积极补液则获益甚微[7]。

关于补液的液体种类，乳酸林格氏液的 Cl^- 离子为生理浓度且含有一定的 HCO_3^- 离子，具有减轻代谢性酸中毒的作用，理论上优于生理盐水[12]。多项RCT研究均显示，相比普通生理盐水，尽管乳酸林格氏液在降低病死率、胰腺坏死及

器官衰竭风险方面没有优势，但有助于降低 SIRS 发生率及 CRP 水平，提示乳酸林格氏液可能对预后有积极影响[8, 12, 13]。另一方面，有 2 个来自中国的 RCTs 研究显示，乳酸林格氏液联合羟乙基淀粉（hydroxyethyl starch，HES）比单用乳酸林格氏液有优势[14, 15]。需要指出的是，在 Zhao 等[14]的研究中，作者仅得出 HES 相比普通乳酸林格氏液在改善腹内压（Intra-Abdominal Hypertension，IAP）方面有优势，其他研究终点两组无显著差异。而在 Du 等[15]的研究中，受限于较小的样本量，其结果不具有统计学效力。多项研究显示，HES 相比普通晶体液不仅无优势，且会增加肾脏损害及凝血功能异常的风险，甚至增加病死率[16, 17]。综上所述，补液的种类选择尚无高质量的研究证据，胶体液的获益未能得到研究证实，目前认为可以谨慎选择乳酸林格氏液，但在高钙血症（如甲旁亢）导致的急性胰腺炎中，应避免应用乳酸林格液。

3. 早期肠内营养

传统观念里，禁食（nil per os，NPO）是 AP 患者治疗的重要一环。“肠道休息”可以预防食物对胰腺的进一步刺激，从而缓解胰酶进一步激活，进而减轻胰腺炎的严重程度。但是，最新的荟萃分析结果显示，早期的肠内营养（入院后 24h 内）可以保护消化道黏膜上皮，防止菌群移位，从而预防感染发生[18, 19]。

该荟萃分析纳入了 11 个 RCTs 研究，结果发现早期经口进食并不增加 AP 患者的病死率（OR 0.59，95% CI 0.22～1.59）。相反，早期肠内营养可以降低胰腺坏死的严重程度（OR 2.47，95% CI 1.41～4.35）。同时，器官衰竭发生率等其他重要终点也有下降趋势。因此，研究者倾向于认为，对于能耐受的 AP 患者应当尽早开放经口进食[19]。

该荟萃分析还发现相比于全肠外营养，肠内营养在感染性胰腺坏死、器官衰竭方面（多器官衰竭：OR 0.41，95% CI 0.27～0.63；单器官衰竭：OR 0.25，95% CI 0.10～0.62）有显著优势。因此，对于那些不能耐受经口进食的患者，推荐应用肠内营养。关于肠内营养方式的选择，3 个 RCTs 研究未发现鼻胃管（nasogastric，NG）与鼻肠管（nasoenteral，NE）之间 存在显著差异（病死率：OR 1.01，95% CI 0.44～2.30），初步提示鼻胃管可安全应用于部分 AP 患者。因此，不排除未来有可能逐步用鼻胃管代替鼻空肠管。但由于 SAP 患者常合并不同程度的胃轻瘫和幽门梗阻，故鼻胃管的确切疗效还需要在实践中进一步验证[19]。

4. 预防性抗生素

并发感染的 SAP 需要应用抗生素是毫无疑问的，但是否对所有 SAP 患者均应预防性使用抗生素一直存在争议。

近期的一项荟萃分析纳入了 10 个相关的 RCT 研究（n=701）。结果表明，尽管相比于对照组，预防性抗生素应用组的病死率呈下降趋势（OR=0.66 95%CI 0.42～1.04），感染性坏死发生率也显著下降（OR=0.56 95%CI 0.36～0.86），但亚组分析发现（仅分析 2002 年之后的研究）上述下降趋势均趋于消失[19]。作者认为这种差异可能是发表偏倚及方法学质量差异导致的，原因在于 2002 年之前的部分 RCT 研究并没有使用盲法[20]。在其他方面，如器官衰竭、住院时间等方面，预防性抗生素也没有带来明确获益。因此，如果没有确切的感染证据，目前不推荐对 AP 患者常规应用预防性抗生素。

5. 早期 ERCP

早期 ERCP 曾被认为是急性胆源性胰腺炎的重要治疗方法，其依据在于通过缓解胆道梗阻，可以减轻炎症过程和胰腺坏死。然而，根据 2018 年美国胃肠病学会 AP 指南，对于未合并胆管炎的胆源性 SAP 患者（n=935），急诊 ERCP 不会降低病死率（OR 0.67,95%CI 0.26～1.75），其他主要结局指标亦无改善，包括多器官衰竭（OR 0.32,95%CI 0.03～3.19）；呼吸衰竭（OR 0.86，95%CI 0.34～2.19；肾衰竭（OR 1.02,95%CI 0.40～2.59）；循环衰竭（OR 0.99，95%CI 0．25-3.95）；感染性胰周坏死（OR 0.75,95%CI 0.21～2.64）；坏死性胰腺炎（OR 1.13,95%CI 0.66～1.95）[19]。因此，对于胆源性胰腺炎，ERCP 的指征应当是急性化脓性胆管炎或胆管持续梗阻，而非 SAP 本身的严重程度。对于绝大多数胆源性胰腺炎患者而言，病因是微结石所致，胆管梗阻通常往往是一过性的。在病程最初数天，即可观察到转氨酶、胆管酶和胆红素逐步恢复正常，此种情形无需行急诊 ERCP 治疗。

6. 结论

AP 患者入院后最初 24 小时的治疗对改善预后至关重要。早期给予正确治疗有利于降低 SAP 病死率，预防和减轻器官衰竭和胰腺坏死。早期液体复苏是 SAP 的治疗基石。现有指南推荐根据以临床体征及生化指标（BUN、Hct）为导向确定补液量及速度，首选乳酸林格氏液。最佳补液时间是在入院后最初 12～24h 之内。

不推荐常规使用预防性抗生素。早期经口进食或启动肠内营养比禁食及全肠外营养更能使患者获益，建议在患者耐受范围内尽早给予肠内营养。除非存在胆管持续梗阻或急性胆管炎，否则不推荐早期 ERCP[18]。

由于 SAP 在 AP 患者中比例较低，并且对就诊 24 小时内的治疗要求较高，开展临床研究有一定的难度。现有的研究多为单中心或少数几个中心的研究，样本量偏小，且回顾性研究数量较多，导致偏倚风险高，证据级别较低。因此我们建议开展大规模、多中心、设计严格的临床研究，尤其是基于真实世界的高质量研究，以指导今后 SAP 的治疗。

参考文献

[1] PEERY A F, CROCKETT S D, BARRITT A S, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States [J]. Gastroenterology, 2015, 149(7): 1731-41 e3.

[2] KOUTROUMPAKIS E, SLIVKA A, FURLAN A, et al. Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: A US tertiary-center experience [J]. Pancreatology, 2017, 17(1): 32-40.

[3] BANKS P A, BOLLEN T L, DERVENIS C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. Gut, 2013, 62(1): 102-11.

[4] 金梦, 张慧敏, 芦波, et al. 急性胰腺炎并发急性坏死物积聚和坏死物包裹的临床特点 [J]. 协和医学杂志, 2016, 7(3): 180-4.

[5] FISHER J M, GARDNER T B. The "golden hours" of management in acute pancreatitis [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(8): 1146-50.

[6] QIU L, SUN R Q, JIA R R, et al. Comparison of Existing Clinical Scoring Systems in Predicting Severity and Prognoses of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis in Chinese Patients: A Retrospective Study [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(23): e957.

[7] 吴东, 钱家鸣. 急性胰腺炎的液体治疗：复苏时机、液体种类及监测方法 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(1): 12-6.

[8] WU B U, HWANG J Q, GARDNER T H, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(8): 710-7.e1.

[9] WANG M D, JI Y, XU J, et al. Early goal-directed fluid therapy with fresh frozen plasma reduces severe acute pancreatitis mortality in the intensive care unit [J]. Chinese medical journal, 2013, 126(10): 1987-8.

[10] MAO E Q, TANG Y Q, FEI J, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage [J]. Chinese medical journal, 2009, 122(2): 169-73.

[11] MAO E Q, FEI J, PENG Y B, et al. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis [J]. Chinese medical journal, 2010, 123(13): 1639-44.

[12] DE-MADARIA E, HERRERA-MARANTE I, GONZáLEZ-CAMACHO V, et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer' s solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial [J]. United European Gastroenterology Journal, 2018, 6(1): 63-72.

[13] CHOOSAKUL S, HARINWAN K, CHIRAPONGSATHORN S, et al. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, A randomized controlled trial [J]. Pancreatology, 2018,

[14] ZHAO G, ZHANG J G, WU H S, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(13): 2044-52.

[15] DU X J, HU W M, XIA Q, et al. Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2011, 40(8): 1220-5.

[16] HAASE N, PERNER A. Hydroxyethyl starch for resuscitation [J]. Current Opinion in Critical Care, 2013, 19(4): 321-5.

[17] MYBURGH J A, FINFER S, BELLOMO R, et al. Hydroxyethyl starch or

saline for fluid resuscitation in intensive care [J]. N Engl J Med, 2012, 367(20): 1901-11.

[18] CROCKETT S D, WANI S, GARDNER T B, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis [J]. Gastroenterology, 2018, 154(4): 1096-101.

[19] VEGE S S, DIMAGNO M J, FORSMARK C E, et al. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review [J]. Gastroenterology, 2018, 154(4): 1103-39.

[20] JIANG K, HUANG W, YANG X N, et al. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(3): 279-84.